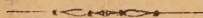


FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1964 - N° 214

Etude quantitative de l'Excretion urinaire
des Mucopolysaccharides acides
chez le nourrisson normal et rachitique



THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 18 Décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

HENRI ILLE

né le 12 Juillet 1936

à Boulogne - Billancourt (Seine)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Etude quantitative de l'Excretion urinaire
des Mucopolysaccharides acides
chez le nourrisson normal et rachitique

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 18 Décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

HENRI ILLE

né le 12 Juillet 1936

à Boulogne - Billancourt (Seine)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A la mémoire de ma Mère,

A ma femme,

A mon fils,

toute ma tendresse

A mes parents

A ma tante et à mon oncle

A mes beaux-parents, à Claude

• A tous les miens

que ce travail soit pour eux un témoignage de ma
profonde affection

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Ch. SARROUY

Professeur de clinique de Pédiatrie et Puériculture.

Au cours de deux semestres passés dans son service nous avons pu mesurer sa grande bonté et apprécier sa haute valeur scientifique. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance tant pour son accueil toujours bienveillant que pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de prendre cette thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur JEUNE

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Hygiène
du 1er âge

Monsieur le Professeur Agrégé F. LARBRE

Monsieur le Professeur Agrégé J. GRAS

Nous leur exprimons notre respectueuse gratitude pour
l'honneur qu'ils nous font en acceptant de nous juger.

A monsieur le Docteur R. SABATINI

Assistant des Hôpitaux

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a constamment guidé dans son élaboration. Ses qualités de clinicien font notre admiration. Nous tenons tout spécialement à lui exprimer notre profonde gratitude.

A monsieur A. REVOL

Pharmacien chef de l'Hôpital Ste Eugénie

Assistant de Biologie

Nous lui devons toute la partie biochimique de ce travail. Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance pour son aide précieuse et sa bienveillante sympathie.

A monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire et
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut - H. HERMANN : Correspondant de l'Institut.

Doyen: M. J.F. CIER

Assesseurs. MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Collet, Guiart, Patel, Lepine, Trillat, Mouriquand, Mazel, Garin, Gate, Martin, Gabrielle, Santy, Duclos, Guilleminet, Hermann, Rochet, Pollosson.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psych. et hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT - RAVAUT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET - GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREYON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER - KUHN	Clinique oto-rhino-laryngologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clin. dermato, syphiligraphie, allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er Age
GONIN	Hydro. thérapeut. climat., écologie sociale
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.

FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique chirurgie et orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale - Législation pharmac.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.F.	Physiologie A.
PERRIN	Thérapeutique chirurg. Chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de Chirurgie cardiaque

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physiè nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro - chirurgie
COLLET	Chimie pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et Climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro - chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
DE SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro - radiologie
GUYOTAT	Neuro - psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro - radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
DE MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic, thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOUILLER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie

LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo - phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE - GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER - RAYNARD	Bactériologie

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro - psychiatrie
ALLEGRE	Neuro - chirurgie
CHASSARD	Electro - radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto - rhino - laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER.	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président: M. le Professeur Ch. SARROUY
Assesseurs: MM. JEUNE — LARBRE — GRAS

INTRODUCTION

Les Mucopolysaccharides acides (ou MPA) urinaires forment une catégorie très particulière des composés de nature glucidique dosés dans l'urine humaine normale. Des travaux récents ont montré que ces Mucopolysaccharides, au moins pour leur plus grande part, n'étaient pas un produit sécrété par l'épithélium urinaire mais bien une substance excrétée par le rein. Cette substance est principalement du sulfate de chondroïtine. Le sulfate de chondroïtine, a été également trouvé dans le sang.

L'excrétion urinaire des MPA est augmentée dans plusieurs maladies liées en métabolisme anormal des tissus conjonctifs riches en mucopolysaccharides. Ces mucopolysaccharides se trouvent en abondance dans l'os de croissance épiphysaire et dans le cartilage: il est donc raisonnable de supposer que l'excrétion des MPA urinaires est le reflet d'un état métabolique des tissus osseux et cartilagineux riches en sulfate de chondroïtine. C'est pour cette raison que nous avons choisi d'étudier les variations des MPA urinaires chez le nourrisson normal et rachitique.

Ce travail comportera:

- un chapitre sur le métabolisme des mucopolysaccharides, leur importance dans l'édification de l'os.
- un rappel historique de l'étude des MPA urinaires.
- Les MPA urinaires du nourrisson normal: variations en fonction de l'âge et du sexe.
- Les MPA urinaires du nourrisson rachitique avant et après traitement.
- Critiques de la méthode. Conclusions.

DEFINITION ET METABOLISME DES MPA

Le terme de Mucopolysaccharide (MP) a été appliqué à des composés de nature chimique fort différente ; de tous ces composés seuls les Mucopolysaccharides Acides (MPA) ont été bien étudiés.

Pour R.-W. Jeanloz (35, 36, 28), les MPA sont des « polyosides constitués d'un acide uronique et d'une hexosamine liés glycosidiquement de manière alternée ». Par analogie avec la nomenclature anglosaxonne on peut les nommer glycosaminoglycuronoglycannes. Ils sont dits acides parce qu'ils contiennent soit des acides uroniques, soit des radicaux acides minéraux, soit les deux. Leur poids moléculaire est supérieur à 10.000. On les obtient facilement à l'état pur à partir du tissu conjonctif ; cependant il est possible qu'à l'état natif ils soient liés d'une manière lâche (interaction de type polaire) à une protéine. Les MPA se différencient entre eux par la nature de l'hexosamine et de l'acide uronique (remplacé par un hexose pour le kératane sulfate) par la présence ou non de groupes esters sulfuriques, par leur pouvoir rotatoire. 7 entités principales ont été ainsi définies, ce sont :

- Acide hyaluronique (D glucosamine + acide D glucuronique),
- Chondroïtine 4 sulfate ou Acide chondroïtine sulfurique A (D-galactosamine + Acide D-glucuronique + groupe ester sulfurique).
- Chondroïtine 6 sulfate ou Acide chondroïtine sulfurique C (D-galactosamine + acide D-glucuronique + groupe ester sulfurique).
- Dermatanne - sulfate ou acide chondroïtine sulfurique B (D-galactosamine + acide L. iduronique + groupe ester sulfurique).
- Kératane sulfate (D glucosamine + D galactose + groupe ester sulfurique).
- Héparine (D glucosamine + acide D glucuronique + ester et amide sulfuriques).
- Héparine sulfate ou héparine monosulfaté (D glucosamine + acide D glucuronique et groupe ester sulfurique).

Les MPA peuvent être éliminés tels quels par les émonctoires ou dégradés dans l'organisme. Des observations de Stary et Yuvanidig (53), de Badin, Schubert et Vouras (3) d'une part, des travaux expérimentaux de Smith Anderson et Oddel (52), de Dziewiatkowski et Di Ferrante (24), il ressort que le plasma contient des MPA ; ces MPA ont été identifiés aux sulfates de chondroïtine A et C [Bollet et Coll. (8), Deutsch (14)] et à l'acide hyaluronique [Schiller et Dewey (51)].

Enfin les travaux expérimentaux de Thomas et Coll. (54), Bruyant et Coll. (9) ont montré que les MPA libérés du cartilage passent dans le sang.

Les MPA (ou leurs produits de dégradation) libérés dans le courant sanguin peuvent soit subir des transformations qui leur permettent d'être intégrés dans des cycles métaboliques [Bazin et Delaunay (6)], soit être éliminés tels quels par le rein : le passage glomérulaire des fractions dégradées (oligo et disaccharides monoses) ne soulève aucun problème, par contre le passage de grosses fractions de chondroïtine sulfate et d'acide hyaluronique a été discuté : Lambert, Grégoire et Malmendier (41) admettent que le passage glomérulaire est possible pour des molécules dont le poids atteint 70.000. Or d'après Mathews et Dorfmann, le sulfate de chondroïtine extrait du cartilage aurait un poids moléculaire compris entre 30.000 et 50.000 ; le poids des fractions d'acide hyaluronique trouvées dans le plasma ne dépasserait pas 60.000 [Deutsch et Morton (13)] ; rien ne s'opposerait donc à l'hypothèse du passage glomérulaire de ces substances. On trouve par ailleurs, dans le fait que les taux plasmatiques et urinaires des MPA varient de façon parallèle dans certaines affections (2, 3, 17, 18), un argument en faveur de cette hypothèse. Cependant il convient de signaler la découverte récente par Morard et Coll. (48) de MPA dans les divers segments du néphron et spécialement dans la macula densa. Pour ces Auteurs l'origine rénale de certaines fractions mucopolysaccharidiques ne doit pas être rejetée.

En résumé, tout se passe comme si les MPA libérés du tissu conjonctif et en particulier de l'os passaient dans la circulation, traversaient la membrane glomérulaire et étaient excrétés par le tubule sans qu'il soit possible d'affirmer que leur structure chimique ne se modifie pas au cours de ce transit et sans qu'il soit possible de nier l'éventualité d'un processus actif de sécrétion rénale.

Avant d'aborder l'étude des MPA urinaires, nous envisagerons les principaux régulateurs de synthèse et l'importance des MPA dans la constitution de l'os.

Régulateurs de Synthèse des Mucopolysaccharides

Nous envisagerons successivement le rôle des vitamines et des hormones.

Des vitamines, seules les vitamines C et D ont été bien étudiées.

— L'avitaminose C (6) aurait une action complexe, elle augmenterait la production d'acide hyaluronique mais diminuerait l'élaboration du chondroïtine sulfate en empêchant la formation des groupes esters sulfuriques.

— Pour les animaux en avitaminose D (55) on ne trouverait aucune différence dans l'utilisation des groupements SO_4^- avec les animaux témoins ; cependant l'administration de vitamine D à des animaux rachitiques augmente l'utilisation des sulfates.

L'avitaminose D ralentirait les processus qui président à la biosynthèse de l'hexosamine et l'administration de vitamine D augmenterait l'activité des systèmes enzymatiques synthétisant l'hexosamine. En conclusion l'administration de vitamine D semble déterminer une augmentation globale de la synthèse des MP.

Plusieurs hormones paraissent intervenir dans le métabolisme des MP.

Les hormones hypophysaires augmentent en général la formation des MP, l'hormone de croissance jouant un rôle plus spécifique dans la production des esters sulfuriques.

Les hormones thyroïdiennes semblent diminuer la synthèse des MP comme le prouve l'augmentation de l'incorporation du S^{35} dans les cartilages articulaires des jeunes rats thyroïdectomisés [Dziewiatkowski (23)].

Des hormones surrénales, seule la cortisone a été bien étudiée : elle diminue la synthèse des MP, mais possède une action plus élective sur la sulfatation des mucopolysaccharides et l'acétylation des hexosamines.

Les hormones sexuelles augmentent en général la synthèse des MP.

Nous insisterons plus longuement sur les hormones parathyroïdiennes en raison de leur importance dans le métabolisme phosphocalcique, et de leurs relations sur le plan biochimique avec la vitamine D.

Selon les anciennes conceptions on admettait dans le rachitisme l'existence d'un hyperfonctionnement parathyroïdien secondaire ; en effet, une carence organique en calcium par défaut d'activité vitaminique D, provoquait une augmentation des fonctions parathyroïdiennes avec déminéralisation osseuse et fuite rénale du phosphore ; cette théorie a été combattue par Harrisson (34) puis, plus récemment par Fanconi (27). Selon ces auteurs le tube rénal carencé en vitamine D, deviendrait hypersensible à la parathormone : il s'agirait donc d'un pseudohyperparathyroïdisme. Quoi qu'il en soit, si l'on veut expliquer l'hyperplasie parathyroïdienne observée par les Anatomo-Pathologistes chez un grand nombre d'enfants rachitiques, il faut envisager une relation étroite entre le fonctionnement parathyroïdien et les lésions rachitiques.

Park, en 1939, pense que la résorption squelettique du rachitisme est due à une atteinte primitive de la matrice osseuse.

Carnes, en 1960, observe une résorption directe de la matrice de l'os, sous forte dose d'extraits parathyroïdiens. Mais, ce sont les travaux de

Engel et Coll. (26), qui précisent l'action de l'hormone parathyroïdienne sur les MP. Des rats sont soumis à des injections de 500 à 1.000 unités d'extraits parathyroïdiens ; ils se déminéralisent ; en même temps dans l'os la réaction intercellulaire au P.A.S. devient fortement positive témoignant de l'apparition d'une dépolymérisation des MP de la matrice osseuse ; l'extraction des MP acides par une solution de phosphates de Na à pH 7 montre que la quantité retirée des os et cartilages dépasse de 40 % celle des animaux témoins.

Cette dépolymérisation qui s'accompagne d'une hydrophilie accrue, intéresse également les MP des autres tissus conjonctifs (peau).

Les mucoprotéines sanguines (Shethar) et urinaires (Engel) seraient augmentées après administration de grosses doses d'extraits parathyroïdiens.

On ignore cependant quelle est l'action de l'hormone parathyroïdienne sur les MPA aux doses physiologiques où elle est excrétée. En résumé, si la plupart des hormones paraissent influencer la synthèse des MP, la parathormone a probablement un rôle très important en favorisant la dépolymérisation des MPA.

Les Mucopolysaccharides de l'os et du cartilage

Les méthodes histochimiques permettent une étude qualitative, l'incorporation du S^{35} et les dosages biochimiques une étude quantitative.

Ainsi le cartilage serait caractérisé par la présence d'un seul acide chondroïtine sulfurique A ou C ou encore A + C.

Dans les épiphyses des os longs on trouve une forte proportion d'acide chondroïtine sulfurique A, une quantité plus faible de kératosulfate et d'acide hyaluronique, enfin quelques fractions incomplètement sulfatées (Meyer).

En dehors de ces MPA il y a certainement encore dans le tissu osseux beaucoup d'autres MP mais ceux-ci sont encore imparfaitement définis.

R.-E. Glegg et D. Eidinger (30) ont isolé du tissu osseux 0,25 % d'un MP qui serait de l'acide chondroïtine sulfurique et 2 à 3 % d'un autre MP où entrerait de l'hexosamine, du galactose, du manose et du fucose.

J.-E. et B. Eastoe (25) ont retiré du fémur de bœuf 0,25 % d'un MP combiné à une protéine et qui renfermerait de la galactosamine, de la glucosamine, un acide uronique, du galactose, du manose et du xylose.

Dans la pièce osseuse, les MP ne sont pas uniformément répartis. Godard (31, 32, 33) a montré par des colorations histochimiques, qu'ils sont plus particulièrement abondants dans les zones d'allongement des os longs ; Kent (38) et Dziewiatkowski (22) ont retrouvé ces données chez l'animal après injection de $S^{35}O_4Na_2$.

Quelles sont les cellules formatrices des MP de l'os ? Plusieurs travaux ont montré que la plupart des cellules conjonctives aussi longtemps qu'elles ne sont pas trop différenciées sont à même de contribuer à la synthèse des MP.

Le rôle des ostéoblastes dans l'édification de la substance préosseuse est connu depuis longtemps. Rappelons quelques arguments en faveur de leur action :

— Présence de granulations Hotchkiss positives dans le cytoplasme.

— Les métastases de sarcomes ostéoformateurs ont le même pouvoir ostéogénique que la tumeur mère.

— La greffe, dans la chambre antérieure de l'œil de rats normaux, de cellules de tibia de rats de 12 jours ne contenant pas encore de tissus osseux ou cartilagineux, donne naissance à du tissu osseux.

Cependant plusieurs faits tendent à démontrer que les MP de l'os sont issus des éléments du tissu cartilagineux.

Dziewiatkowski, opérant sur de jeunes rats, mesure la radio-activité après injection de $S^{35}O_4Na_2$. Forte d'abord dans l'épiphyse, elle augmente ensuite dans la métaphyse pendant qu'elle diminue dans l'épiphyse. Tout se passe comme si l'acide chondroïtine sulfurique une fois formé, passait du cartilage dans la matrice de l'os. Cette expérience faite chez l'animal adulte montre une radio-activité forte dans le cartilage, nulle dans l'os.

Godard, après destruction des cartilages de croissance, constate un arrêt de la croissance en longueur des os, et en même temps, une disparition des MP des métaphyses. Ceci conduit à penser non seulement que ces MP dérivent du cartilage, mais aussi qu'ils sont susceptibles d'interférer dans les processus de croissance du tissu osseux.

Toujours après injection de $S^{35}O_4Na_2$, Bélanger et Coll. détectent dans les chondrocytes, une substance métachromatique correspondant à un MP sulfaté. Cette substance ne s'accumulerait pas dans la cellule, mais passerait assez rapidement dans les espaces intercellulaires. Au total, les MP paraissent particulièrement abondants dans le cartilage et dans les régions métaphysaires, ce qui suggère un rôle important dans les processus de croissance osseuse.

Importance des Mucopolysaccharides dans l'édification de la substance osseuse

L'ossification comporte d'une part, la formation d'une substance pré-osseuse, dite encore ostéoïde, et d'autre part, la minéralisation de cette substance. Ces deux phénomènes sont quasi simultanés dans les conditions normales. La substance ostéoïde est formée de fibres collagènes et d'une substance fondamentale dont nous avons vu précédemment l'origine. La substance fondamentale interfibrillaire, amorphe, ne représente que 5 % du poids de la trame organique de l'os sec dégraissé, mais les travaux de Lichwitz et Coll. (42, 43), de Dallemagne (12), ont insisté sur l'importance de son rôle dans l'ossification et plus spécialement de son principal constituant le sulfate de chondroïtine. La trame organique de l'os présente une affinité élective pour le calcium et c'est le sulfate de chondroïtine qui joue un rôle essentiel dans cette affinité grâce à ses fonctions sulfonées SO_3H : Neuman place de la poudre de cartilage déminéralisée dans une colonne à chromatographie et fait passer différentes solutions : il constate que la plupart des substances franchissent la colonne alors que le calcium est entièrement fixé à raison de 1 mEq par gramme de cartilage, l'ion phosphate ne se fixant que si le calcium a été retenu. D'autre part, si une solution de carbonate de potassium est introduite préalablement dans la colonne, elle entraîne l'acide chondroïtine sulfurique et la fixation du calcium diminue de 50 %. Neuman, Boyd et Feldman pensent que le sulfate de chondroïtine par l'intermédiaire de ses fonctions SO_3H — se comporterait comme un échangeur d'ions, substituant des ions Ca^{++} , à ses ions H^{+} .

Par ailleurs, les modifications des affinités tinctoriales de la matrice protéique en cours d'ossification (métachromasie des zones de calcification incomplète alors que la substance pré-osseuse est orthochromatique), les autoradiographies au soufre (S^{35} se fixe électivement dans les liserés de substance pré-osseuse) donnent à penser qu'une modification particulière des mucopolysaccharides sulfatés est responsable de l'affinité calcique.

La majorité des auteurs s'accordent actuellement pour admettre que l'ossification n'est pas gouvernée par la loi du produit de solubilité phosphocalcique ; la fixation du calcium au niveau de l'os paraît plutôt liée à l'état physico-chimique de la substance fondamentale (50).

A la lumière de ces faits on peut ainsi envisager la formation du cristal osseux (Lichwitz et Coll.) : « Les MP, par leurs valences acides, fixent le calcium cependant que les ostéoblastes, par leurs enzymes, provoquent en certains points soit l'accumulation de phosphore, soit tout autre condition qui favorise sa précipitation à l'état de micro-cristaux de phosphate tricalcique ».

LES MPA URINAIRES

La connaissance d'une excrétion urinaire des MP acides est récente :

— en 1947, P. Astrup (1) extrait de l'urine humaine normale un MP acide de nature héparinique ;

— en 1954, G.-P. Kerby (39) publie un mémoire sur l'excrétion de l'acide glucuronique et des MP acides de l'urine humaine normale ;

— en 1955, Graddock et Kerby (11) utilisant une méthode de précipitation par le chlorhydrate de benzidine, selon la technique d'Astrup, distinguent dans le précipité obtenu, une fraction dialysable (uniquement formée d'hexuronides) et une fraction adialysable formée par du sulfate de chondroïtine. La fraction adialysable aurait une mobilité plus faible que celle de l'acide chondroïtine sulfurique mais après action de la trypsine la mobilité serait celle de cet acide ;

— en 1956, Di Ferrante et Rich (15, 16) décrivent une méthode de précipitation des MPA de l'urine par le cetavlon. Le précipité brut obtenu contient deux fractions distinctes :

— *une fraction légère dialysable* qui contient une forte proportion d'acides uroniques et d'hexosamines. Pour les Auteurs cette fraction s'apparente, par ses caractéristiques physiques et chimiques, au sulfate de chondroïtine ;

— *une fraction lourde, adialysable.*

Des travaux de Myers, Rich, Di Ferrante, Kerby, il résulte que :

— L'élimination quotidienne des MPA urinaires (exprimés en acide glycuronique) serait constante ;

— Cette élimination serait plus élevée chez l'homme que chez la femme, plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte ; les taux d'élimination augmentent parallèlement avec l'âge, entre 2 ans 1/2 et 14 ans.

- taux vers 5-6 ans : 5 à 6 mg d'acide glycuronique par 24 heures,

- taux vers 12-14 ans : 12 à 20 mg d'acide glycuronique par 24 heures.

Chez les garçons l'augmentation est progressive jusqu'à la treizième, quinzième année, où elle atteint la valeur maximum (18 à 23 mg par 24 heures, soit 3 fois les valeurs normales pour les adultes). Les valeurs rapportées pour les filles sont plus basses que celles des garçons mais montrent également une augmentation durant l'adolescence.

Pour les adultes, le taux est de 6 mg par 24 heures pour les hommes, 3,7 mg par 24 heures pour les femmes.

- En 1957, Dorfman et Lorinez (20) découvrent une excrétion massive de MP acides dans le gargoïlisme de l'enfant. Meyer et Coll. (46) en étudient la composition chimique et montrent qu'il s'agit de chondroïtines sulfate B et d'héparitine-sulfate.
- En 1961, Maroteaux (44, 45) étudie l'excrétion des MP acides urinaires dans la maladie de Morquio. Le résultat se situe entre les taux des sujets normaux et les taux trouvés chez les sujets atteints de gargoïlisme.

Les MP acides urinaires ont été étudiés dans de nombreuses affections : ils seraient augmentés dans la maladie d'Ellis Van Creveld, dans certaines dystrophies polyépiphysaires, dans le myxœdème, la P.C.E., la maladie exostosante...

La méthode de dosage utilisée dans notre expérimentation est celle de Di Ferrante et Rich. Elle repose sur l'isolement des MPA sous forme d'un complexe insoluble avec un sel d'ammonium quaternaire : le bromure de Cétyle triméthylammonium. Cette précipitation se fait à pH déterminé et au réfrigérateur. Le précipité recueilli par centrifugation est lavé à l'alcool éthylique saturé de chlorure de sodium, dissous dans la soude 0,1N, et le contenu en MP acides est déterminé par la réaction de Dische caractéristique des acides hexuroniques : formation d'une coloration rose avec le carbazol en présence d'acide sulfurique.

Pour la plupart des auteurs les résultats sont exprimés en acide glycuronique. Par analyse chromatographique et électrophorétique du précipité, Di Ferrante et Rich ont mis en évidence le constituant principal qui présente un comportement identique à celui de l'acide chondroïtine sulfurique.

Pour cette raison, nous avons choisi d'exprimer nos résultats en acide chondroïtine sulfurique.

TRAVAUX PERSONNELS

MPA urinaires chez le nourrisson normal

Avant d'aborder l'étude de l'excrétion urinaire des MPA du nourrisson rachitique, il nous a paru nécessaire d'entreprendre une étude quantitative de l'élimination quotidienne des MPA du nourrisson normal. Nous n'avons, en effet, rien trouvé dans la littérature, concernant les normes pour les sujets de moins de deux ans.

Nous avons sélectionné 34 nourrissons « normaux » en nous basant sur les données de la clinique, du laboratoire et de la radiographie. Nous avons éliminé dans la mesure du possible les causes susceptibles de provoquer des modifications de la diurèse : c'est ainsi que les « toxiques » avec bilan phosphocalcique normal n'ont pas été retenus.

Les urines de 24 heures sont recueillies au moyen de collecteurs de verre soigneusement fixés et surveillés afin d'éviter toute perte. Les différents échantillons d'urine recueillis dans la journée sont conservés au réfrigérateur avant leur envoi au laboratoire.

Sur les 36 dosages effectués sur les nourrissons normaux retenus, le tiers est représenté par des filles (12 cas), les deux tiers par des garçons (24 cas). En fait dans un cas (Obs. 501 B), la diurèse n'a été que de 40 cm³ avec une concentration urinaire normale (30 mg/l) ; l'élimination de MPA n'étant que de 1,2 mg/24 heures, il apparaît logique d'attribuer à une perte d'urine ce résultat discordant ; nous n'avons pas tenu compte de cette observation dans l'établissement des moyennes. Nous avons mentionné (tableau I), à propos de chaque observation, l'âge, le sexe, la diurèse ; La rubrique MPA comporte 2 colonnes :

— élimination en mg/l et en mg/24 heures.

A l'examen des résultats, seule l'étude de l'élimination/24 heures s'est révélée intéressante ; dans la suite de ce travail il ne sera désormais question que du taux des MPA exprimés en mg/24 heures.

Le tableau I comporte encore trois colonnes pour la calcémie, la phosphorémie et la phosphatasémie, que nous retrouverons dans un autre chapitre.

Excrétion moyenne des MPA (nourrissons normaux)

La moyenne générale (garçons et filles) de l'élimination urinaire des MPA a été de 10,57 mgrs/24 heures (exprimée en acide chondroïtine sulfurique) pour un âge moyen de 11 mois.

Variations en fonction de l'âge et du sexe

Le petit nombre d'observations recueillies nous a permis de n'étudier que deux tranches d'âge :

Pour les garçons :

2 à 9 mois (13 cas), moyenne : 10,87 mg/24 heures,

9 à 24 mois (11 cas), moyenne : 13,50 mg/24 heures.

Pour les filles :

2 à 9 mois (6 cas), moyenne : 7,46 mg/24 heures,

9 à 24 mois (5 cas), moyenne : 9,18 mg/24 heures.

D'après ces résultats il semblerait :

- que l'élimination urinaire des MPA soit plus forte chez le garçon que chez la fille ;
- qu'elle varie en fonction de l'âge ; les plus jeunes nourrissons élimineraient moins de MPA que les sujets plus âgés. Les quelques dosages que nous avons effectués chez le grand enfant sembleraient en accord avec cette tendance (Tableau III).

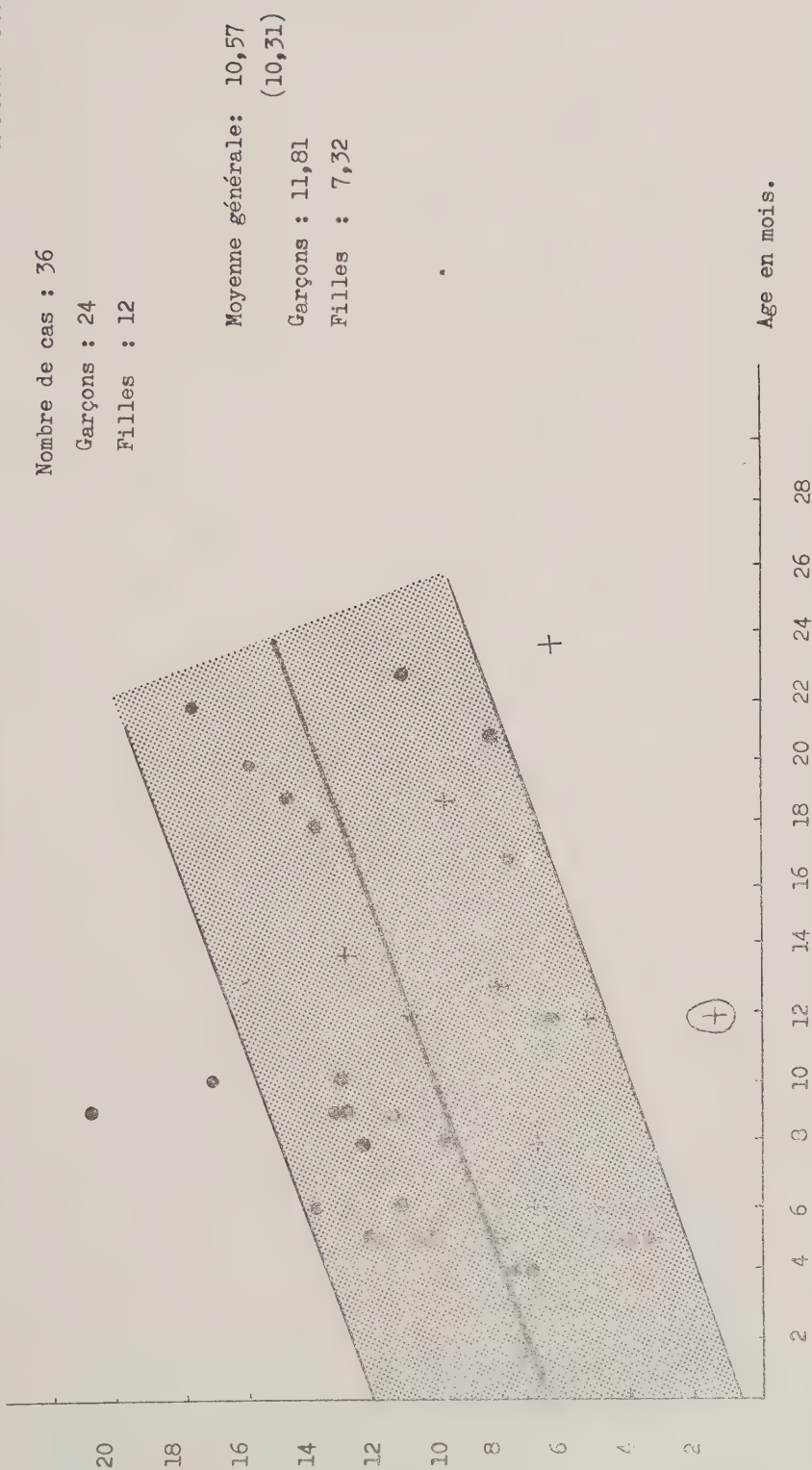
TABLEAU I

Obs. N°	NOMS	Sexe	Age	Diurèse	M P A		CA	P	PA	
					Mgrs-L	Mgrs-24H				
280 B	PEN... Francisco	G	2	200	38	7,6	105	35	6	
327 B	ABI... Christian	G	4	340	19,6	7	96	55	16	
630 B	AUL... Richard	G	4	250	30	7,5	94	55	8	
303 B	TOU... J.Claude	G	5	180	57,2	10,4	108	105	12	
420 B	KAY... Hocène	G	5	200	20	4	96	65	9,5	
469 B	MUR... Eric	G	5	320	38,3	12,2	94	40	28	
425 B	VIN... Marc	G	6	175	66,6	11,4	93	46	9,5	
303 B	TOU... J.Claude	G	6	180		14	108	35	12	
363 A	GOU... Nasser	G	8	250	39,6	9,9	95	47	14,5	
317 A	GAR... Alain	G	9	650	19,9	13,3	104	33	8	
352 A	SAA... Nourdine	G	9	340	45	13,3	100	48	7	
363 A	GOU... Nasser	G	9	500	22,3	12,6	95	47	14,5	
619 A	DEL... Eric	G	9	250	46	11,65	102	75	9	
404 B	VIG... Didier	G	10	360	35,5	13,2	97	45	11	
627 A	ZAB... Abdellah	G	10	310	56,6	17,3	98	36	10	
607 A	AND... J.François	G	10	350	60	21	100	28	14	
412 B	MOL... Maurice	G	12	80	81,5	6,5	89	30	13	
3896	GIR... Henri	G	17	400	20	8	100	57	6,5	
234 A	MES... Frédéric	G	18			14	103	42	15	
276 A	PEY... Daniel	G	19			15	107	53	7	
349 A	NOE... Pascal	G	20	600	26	16,2	97	45	8	
496 B	PRI... Jacques	G	21	200	33,3	8,3	91	55	7	
308 A	ANT... Kamel	G	22			18	95	30	10	
314 A	VIE... Eric	G	23	400	25	11,2	92			
508 A	MAT... Christine	F	5	150	25	3,8	98	33	3	
462 A	ELH... Malika	F	5	340	25	8,5	95	45	7,5	
3923	CZI... Chantal	F	6	130	40	5,2	100	58	12,5	
389 B	AIT... Yamina	F	6	270	26,6	7,1	100	47,5	9	
367 A	MER... Saliha	F	8	200	35	7	90	37	17	
414 A	VAR... Muriel	F	12	460	23,2	11	96	41	6,5	
466 B	LAB... Zohra	F	12	130	43,3	5,6	100	31	14	
501 B	REG... Malika	F	12	40	30	1,2	93	65	9,5	
413 A	KED... Leila	F	13	400	21	8,4	100	35	11,5	
377 A	BEN... Nacerdine	F	14	270	50,3	13,3	92	50	7	
390 B	LAA... Saadi	F	19	520	19,3	10	93	49	9,5	
338 B	HAI... Fatma	F	24	250	27,3	6,8				

Elimination en mgrs/24 heures

TABLEAU II

NORMAUX



TABEAU III

Obs. N°	NOM	Age	Diurèse	M P A	
				Mgrs - L	Mgrs - 24 H
3936	BOU... Hamar	4 ans 1/2	500	35	17,5
3886	CHE... Faysale	6 ans	900	33,3	27,9
3949	TIM... Chantal	7 ans	850	38,6	32,3
3885	RAV... Agnès	11 ans	1200	26,6	31,3
3884	GET... Georges	14 ans	1000	32	32

La projection des valeurs des MPA urinaires en fonction de l'âge (Tableau II) se situe grossièrement autour d'une droite de pente $1/3$ dont l'origine sur l'axe des ordonnées correspond à une valeur de 6 mgrs environ.

Les différences notées entre les taux d'élimination du garçon et de la fille ne paraissent pas liées à la diurèse : en effet, pour les garçons, la quantité moyenne d'urine recueillie par 24 heures a été de 315 cc, pour les filles : 291,8 cc.

Ces résultats, qui concernent le nourrisson concordent avec ceux rapportés par Di Ferrante et Rich pour le grand enfant et l'adolescent [rappelons que pour ces Auteurs, le taux des MPA urinaires croît jusqu'à l'adolescence (maximum entre 13 et 16 ans)], pour diminuer ensuite à l'âge adulte.

Conclusions :

Ces données constituent un premier apport : nous ne prétendons pas fixer des normes avec 36 cas. Une étude autrement plus ample, portant sur plusieurs tranches d'âge, pour chacun des deux sexes reste à faire. C'est à cette condition que l'on peut espérer disposer d'une base statistiquement valable.

Malgré leur approximation, ces résultats nous permettent, cependant, d'aborder les variations de l'élimination urinaire des MPA dans le rachitisme.

MPA urinaires et rachitisme non traité

Nous avons effectué 29 dosages chez 26 nourrissons rachitiques. L'âge se situe de 5 à 24 mois. En ce qui concerne le rachitisme, le lot de nourrissons n'est pas homogène ; l'intensité varie du simple flou épiphysaire (+) aux vastes lésions avec polyfractures (+++). Le tableau IV résume les observations recueillies et mentionne pour chaque cas les valeurs de la calcémie, de la phosphorémie et de la phosphatasémie. Dans l'établissement des moyennes nous n'avons pas fait de discrimination entre les garçons et les filles.

Pour une diurèse de 270 cc et un âge moyen de 10 mois $1/2$, le taux d'élimination de MPA du nourrisson rachitique est de : 9,46 mg/24 heures. Ces résultats sont caractérisés d'une part, par leur dispersion, d'autre part par leur faible écart avec les normes.

On pouvait, à priori, s'attendre à une grande dispersion des valeurs : de même que le dosage de la calcémie et de la phosphorémie est un reflet assez infidèle des lésions du rachitisme, de même le taux des MPA liés de façon étroite au métabolisme phosphocalcique doit varier entre des limites assez importantes puisqu'il ne traduit que l'état momentané d'un métabolisme essentiellement dynamique. C'est ce que laissent prévoir des taux aussi disparates que ceux des observations 629 B (21,6 mg/24 heures pour 13 mois), 291 B (15 mg/24 heures, pour 8 mois) et des observations 569 A (6 mg/24 heures pour 16 mois), 380 B (4,6 mg/24 heures pour 13 mois).

Dans ces conditions, il peut paraître arbitraire de tracer une courbe de l'élimination en fonction de l'âge. Le tableau IV n'a d'autre prétention que de montrer pour chaque cas, les écarts constatés avec les normes que nous avons définies plus haut ; la différence entre la projection des valeurs moyennes des sujets normaux et rachitiques ne nous paraît pas devoir être retenue. Peut-être conviendrait-il de chercher dans la variété et l'importance des facteurs de régulation du métabolisme des MPA, l'origine de la faiblesse des écarts constatés ?

Enfin, il semblerait, d'après nos observations, que les MPA et l'intensité du rachitisme ne varieraient pas de façon parallèle.

Les MPA urinaires dans le rachitisme traité

Trente-et-un dosages ont été effectués sur 29 nourrissons rachitiques soumis à un traitement vitamino-calcique. Dans ce lot de 29 nourrissons, nous retrouvons un certain nombre d'observations déjà mentionnées à propos du rachitisme non traité. Nous n'avons pas tenu compte de l'intensité du rachitisme, ni du temps écoulé entre la mise en œuvre du traitement et le prélèvement urinaire. Cependant nous avons mentionné (Tableau VI) les cas où l'administration de vitamine D a précédé de 2 à 3 jours le prélèvement urinaire.

Pour les 31 dosages effectués, la moyenne d'élimination était de 6.65 mg/24 heures pour un âge moyen de 13 mois. Le tableau VII rend compte de la diminution du taux des MPA par rapport aux valeurs normales : la différence constatée nous paraît significative.

Pour certaines de nos observations, nous avons été frappés par la baisse brutale et franche du taux des MPA après administration d'une grosse dose de vitamine D₂, le prélèvement urinaire ayant suivi de 2 à 3 jours le traitement vitaminique. Nous avons essayé de vérifier ce fait en pratiquant des dosages avant et après l'administration de vitamines D₂. Certaines de nos observations concernent des nourrissons rachitiques, d'autres des nourrissons normaux qui ont reçu, à titre prophylactique, une dose unique de vitamine D₂.

TABLEAU IV

Obs. N°	NOMS	Sexe	Age	Diurèse	M P A		CA	P	PA	Rachitisme
					Mgrs-L	Mgrs-24H				
311 B	BEL... Moussa	G	5	250	41,6	10,4	60	45	23	+
392 A	KAR... Ali	G	5	150	33,3	5,4	80	47	30	+++
387 A	BEL... Fatiha	F	5	370	21	7,7	100	34	25	+++
286 B	ANT... Daniël	G	5 1/2	350	39,3	13,1	95	35	21	+
357 A	DAO... Dalila	F	6	130	32,6	4,2	77	33	17	+
604 B	LAC... Kamel	G	6	250	30	7,5	97	57	45	+
372 B	SAS... Fatiha	F	7	180	30	5,4	85	18	21	+++
340 B	DJE... Djamila	F	7	250	13,3	3,3	100	28	22	++
297 B	MES... Giuseppe	G	7	250	27,6	9,6	48	45	18,5	++
291 B	BEN... Eric	G	8	200	85	15	107	34	19	+++
357 A	DAO... Dalila	F	8	250	40	10	91	28		+
457 A	MAR... Antoine	G	8	125	71	8,7	91	41	7,5	+
610 B	BRA... Alain	G	9	260	35	6,5	89	47	16	++++
312 B	MAG... Orhab	G	9			6,8	96	35	25	+++
309 B	GUE... Houria	F	10			7	90	50	14	+++
3887	SIC... Cesar	G	10	90	83,3	7,5				+
567 B	HAC... Sabah	F	10	750	20	15,24	61	22	76	++++
348 B	CHE... Nourdine	F	12	250	56,6	14,1	98	70	4	+
629 B	AOU... Thierry	G	13	650	33	21,64	92	45	36	++
312 B	MAG... Orhab	G	13	380	20,6	7,9	80	39	21	+++
446 B	SAO... Houria	F	13	375	43,3	16	92	33	36	+++
380 B	BRA... Karima	F	13	200	23,3	4,6	94	22,5	27	+++
477 B	LAK... Nouredine	G	14	130	56	7,3	86	20	30	+++
477 B	LAK... Nouredine	G	15	200	43,3	8,6	82	26	66	+++
302 A	AOU... Nadia	F	16	200	53,3	10,66	92	26,5	26,5	++++
569 A	KAO... Slimane	G	16	100	60	6	63	34	78	++++
460 B	FOU... Pascal	G	17	400	30,3	13,7	66	22	19,5	+++
412 B	MOL... Maurice	G	18	260	46	11,5				+
467 A	ZIA... Elies	G	24	275	33,3	9,15	70	26	35	++++

Elimination en mgrs/24 heures

TABEAU V

RACHITIKES NON TRAITÉS

Nombre de cas : 29

Moyenne : 9,46

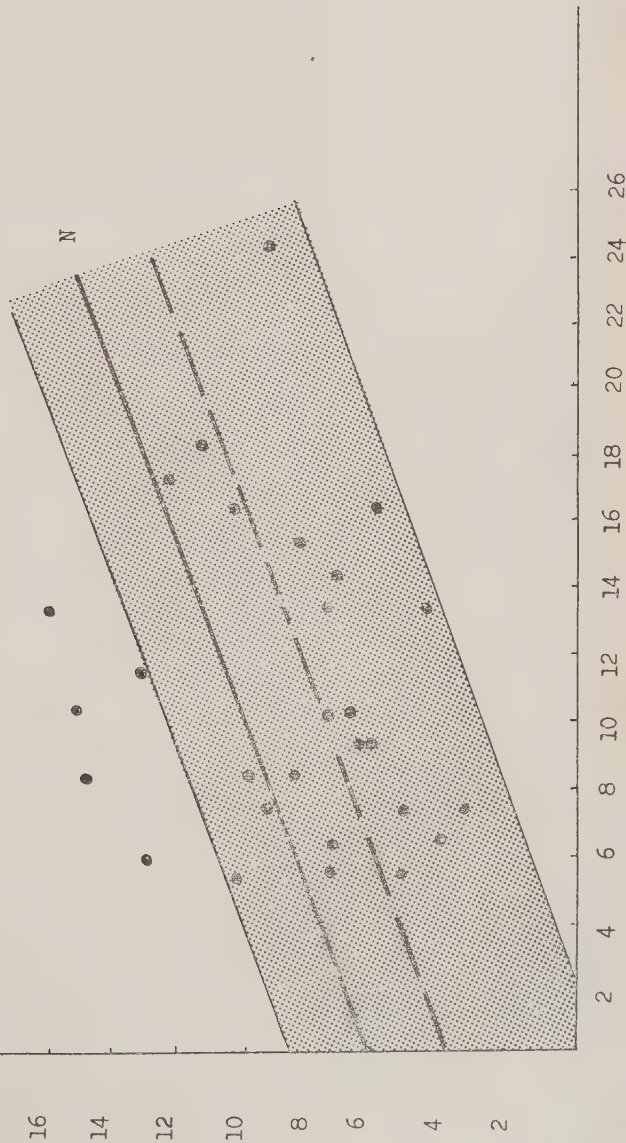


TABLEAU VI

Obs. N°	NOMS	Sexe	Age	Diurèse	M P A		CA	P	PA	Remarques
					Mgrs-L	Mgrs-24H				
358 B	ASS... Saleha	F	3	200	21,3	4,2	74	37	95	
353 B	PAR... Michel	G	4	110	100	11,1	100	62	10,5	
311 B	BEL... Moussa	G	6	380	32,6	12,5	93	53	14	
376 B	BOU... Nadia	F	6	100	42,3	4,2	68	23,6	17,5	
392 A	KAR... Ali	G	6	275	43	11,9	80	47	30	
604 B	LAK... Kamel	G	6	450	13,3	5,96				Après D 2
560 A	BOU... Rachid	G	7	250	20	5	95	25	15	
416 A	LAI... Ameer	G	7	110	29	3,2	83	31	30	Après D 2
355 B	TAI... Djamil'a	F	8	160	33	5,16	100	59	26	
333 A	LAG... Abdelnasser	G	8	200	30	6	99	55	13	
291 B	BEN... Eric	G	9	170	34,8	6	98	40	12	
565 B	S..... Nacerdine	G	9	160	11,6	18,8	98	50	45	
549 A	OSM... Mouai	G	10	250	9	2,25	101	46	9	
251 B	BER... Nouredine	G	10	250	20	4	100	38	6,2	
570 A	ZER... Jacqueline	F	11	450	10	4,5	85	15	77	
372 B	SAS... Fatiha	F	12	120	21	2,8	98	49	15	
410 A	BOU... Nora	F	12	100	36,6	3,6	86	40	23	
3933	VAR... Muriel	F	12	450	5,7	2,6	96	41	6,5	Après D 2
629 B	AOU... Thierry	G	13	230	25,3	5,88				Après D 2
298 B	CHE... Nadia	F	4 1/2	250	42	10,7	95	40	15	
449 B	LAM... M.France	F	15	70	48,3	3,4	97	50	6	
464 B	BEL... Myriam	F	16	130	40,6	5,8	82	39,5	30	
304 A	KOU... Bérysta	F	16			10	85	50	8	
302 A	AOU... Nadia	F	18	180	44	8	100	53	12	
335 A	GUE... Ourida	F	18	150	30	7,5	100	35	6	
302 A	AOU... Nadia	F	19	150	83	12,5	98	60	12	
211 B	PON... Laurent	G	20	90	33,3	3	98	43	5	
310 A	ATT... Martine	F	24			9,2	95	45	22	
211 B	PON... Laurent	G	28	325	26,6	8,6	93	39	10	
3895	LES... Patrick	G	28	250	21,6	5,4	105	44		
438 B	GAA... Fadila	F	30	65	34,3	2,4	84	35	5,5	Après D 2

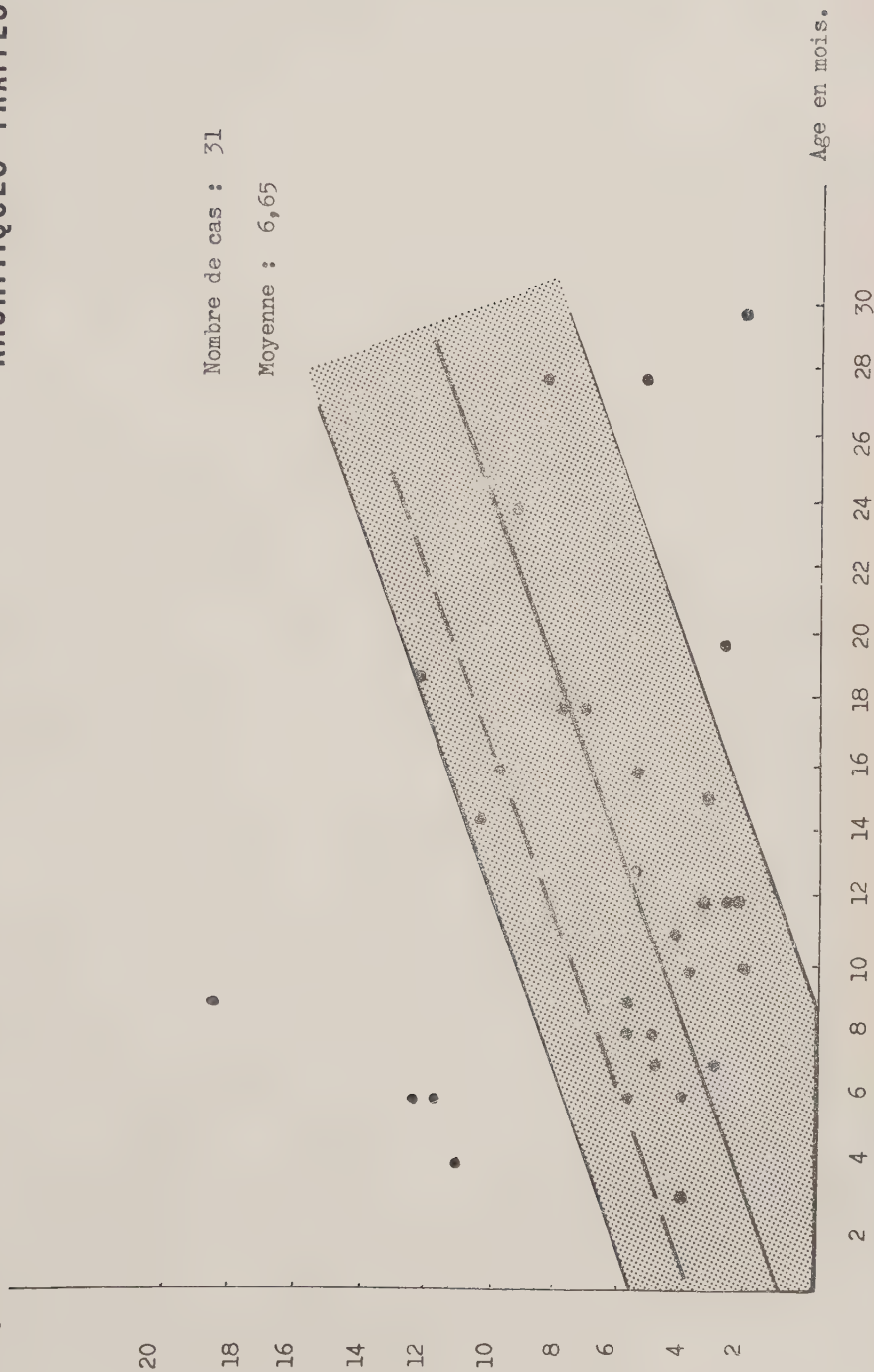
Elimination en mgrs/24 heures

TABEAU VII

RACHITIKES TRAITÉS

Nombre de cas : 31

Moyenne : 6,65



TABEAU VIII

Obs. N°	NOM	Avant D 2	Après D 2		Rachitisme
			1 ^{er} dosage	2 ^e dosage	
629 B	AOU ... Thierry	21,64	5,88		++
604 B	LAC ... Kamel	7,5	5,96		+
412 B	MOL ... Maurice	11,5	18,5		+
610 B	BRA ... Alain	6,5	8,38		++++
627 A	ZAB ... Abdellah	17,3	17,1	16,6	O
630 B	AUL ... Richard	7,5	17,2		O
619 A	DEL ... Eric	11,65	16,5		O
604 A	AND ... J François	21	24,3		O

Les résultats obtenus sont contradictoires : nettement diminués dans l'observation n° 629 B, les MPA urinaires sont augmentés pour la plupart des cas. Nous avons effectué dans un cas, un deuxième dosage 4 jours après le premier, soit 7 jours après l'administration de vitamine D₂ ; les taux sont sensiblement identiques dans les deux cas, le premier prélèvement urinaire n'a donc pas été trop précoce comme nous l'avons supposé.

En conclusion, et bien que notre expérimentation soit encore trop restreinte pour se faire une opinion définitive, il ne semble pas que l'on puisse attribuer quelque valeur aux variations du taux des MPA urinaires immédiatement après le traitement vitaminé ; A plus longue échéance, cependant, il semblerait que le traitement vitamino-calcique abaisse le taux des MPA urinaires du nourrisson rachitique.

Mucopolysaccharides acides urinaires et métabolisme phospho-calcique

L'exploration de la calcémie, de la phosphorémie et de la phosphatasémie a été systématique (tableaux I, IV, VI). En ce qui concerne la citrurie, la phosphaturie et la calciurie nous n'avons pas pu réunir un nombre suffisant d'observations.

Chez nos nourrissons cliniquement normaux :

- la calcémie moyenne était à 97,60 mg/litre,
- la phosphorémie à 44, 95 mg/litre.
- la phosphatasémie à 10,66 U.B.,

Pour les rachitiques non traités les modifications observées sont celles du rachitisme commun.

- calcémie : 85,25 mg/litre,
- phosphorémie : 35,66 mg/litre,
- phosphatasémie : 29,19 U.B.

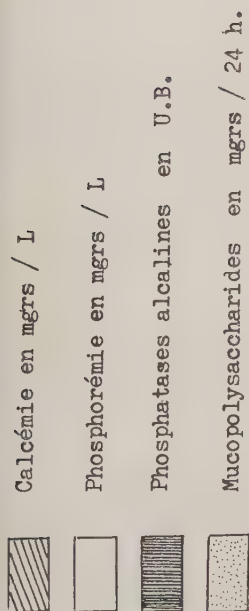
Pour les rachitiques traités :

- la calcémie moyenne était à 92,62 mg/litre,
- la phosphorémie à 42,93 mg/litre,
- la phosphatasémie à 17,52 U.B.

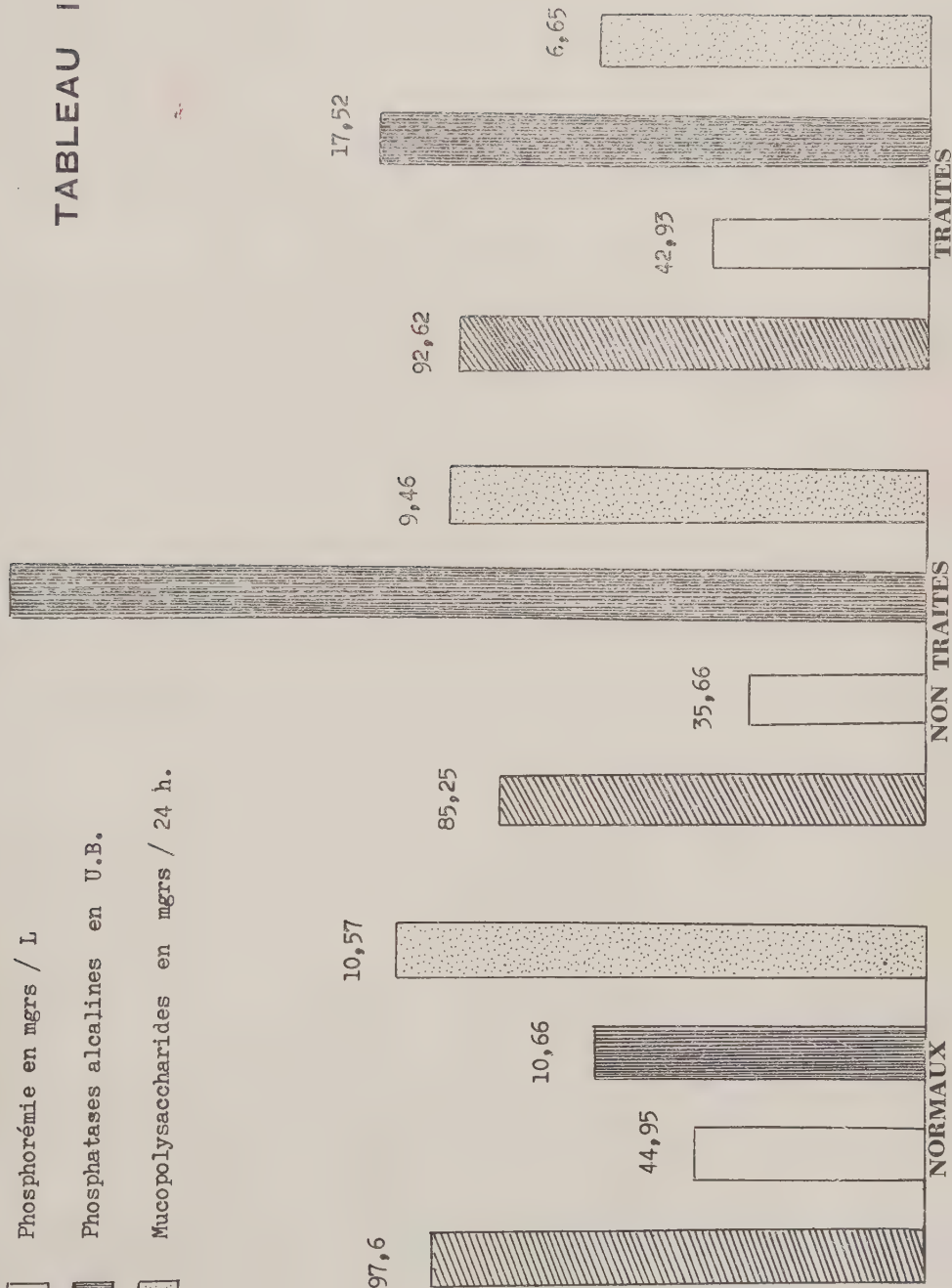
Alors que le bilan phospho-calcique tend vers la normalisation, bien que pour la plupart de nos rachitiques on ne puisse parler de guérison clinique, le taux des MPA urinaires reste bas (tableau IX). Il semblerait que le traitement vitaminocalcique modifie de façon *durable* le taux des MPA urinaires alors que calcémie, phosphorémie et phosphatasémie se normalisent.

En ce qui concerne la précocité de cette modification en l'état actuel de notre expérimentation nous avons vu qu'il ne nous était pas possible de nous prononcer.

TABLEAU IX



29,19



Commentaires et critiques de la méthode

Peut-on intégrer nos résultats expérimentaux dans un contexte pathogénique? Sur un plan théorique, et sans méconnaître le caractère artificiel d'une telle hypothèse, on peut supposer que le rachitisme s'accompagne dans un premier temps d'un diabète, mucopolysaccharidique, alors que dans un deuxième temps, l'organisme épargnerait ses MPA; c'est ce qui expliquerait la relative indépendance du taux des MPA urinaires et de l'intensité des lésions. Cette hypothèse expliquerait aussi la dispersion des résultats: les plus hautes valeurs trouvées correspondraient à un état pré-rachitique alors que les valeurs plus basses intéresseraient la période d'épargne; cette hypothèse expliquerait enfin que dans notre expérimentation, le taux moyen d'élimination des sujets rachitiques soit légèrement abaissé: la majorité de nos observations concerne des rachitiques avec des lésions importantes (périodes d'épargne).

Quant au traitement, en favorisant la polymérisation des mucopolysaccharides par l'apport de calcium on pourrait concevoir qu'il soit susceptible d'entraîner une baisse du taux des MPA urinaires. Il convient cependant de signaler, que pour certains auteurs, (LOEVI-43 bis) c'est la dépolymérisation du chondroïtine sulfate qui favoriserait la calcification en augmentant le nombre des groupements acides libres capables de fixer les ions.

CRITIQUE de la méthode utilisée: la méthode de DI FERRANTE et RICH repose sur la précipitation des MPA par le "cetavlon" sous forme d'un complexe insoluble; cette précipitation ne semble pas intéresser les autres fractions glucidiques de l'urine humaine normale; elle serait pour les Autours spécifique. Cependant, elle est susceptible de précipiter les MPA qui n'ont pas une origine plasmatique. A ce propos, une étude électrophorétique et chromatographique du précipité serait nécessaire pour en déterminer les constituants: en ce qui concerne notre travail, cette étude n'a pas été entreprise.

CONCLUSIONS

Il nous a paru intéressant d'étudier l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides chez le nourrisson normal et rachitique : on est en droit de penser que l'excrétion des MPA est le reflet d'un état métabolique du tissu osseux, particulièrement dans les étapes initiales du développement de l'os, riches en MPA.

Avant d'envisager les déviations pathologiques nous avons cherché à établir les taux quotidiens d'élimination chez le sujet normal ; la méthode utilisée est celle de Di Ferrante et Rich. Sur 36 dosages effectués chez 34 nourrissons « normaux » de 2 à 24 mois nous avons trouvé un taux de 10,57 mg/24 heures (exprimés en acide chondroïtine sulfurique) pour un âge moyen de 11 mois. L'élimination paraît plus faible chez la fille que chez le garçon, et augmenterait avec l'âge.

Pour les rachitiques, les variations observées sont peu convaincantes. Il convient cependant de souligner, dans notre expérimentation, une diminution notable du taux d'élimination après traitement vitamino-calcique. Ces dernières modifications comparées avec celles de la calcémie, de la phosphorémie et de la phosphatasémie sont généralement plus discrètes mais paraissent plus durables.

Les dosages que nous avons effectués sont encore trop peu nombreux pour être statistiquement valables, nos résultats sont affectés d'une grande dispersion ; ce n'est qu'en multipliant les examens que l'on pourra se faire une opinion sur une technique qui s'est révélée féconde dans d'autres secteurs de la pathologie.

Vu, le Doyen :
J.F. CIER

Le Président de la Thèse :
Pr SARROUY

VU et permis d'imprimer, LYON, le 27 novembre 1964
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ASTRUP (P.). — On the determination of heparin in blood plasma and urine. *Acta, Pharm. Tox.*, 1947, 3, 165.
2. AZERAD (E.), MORARD (J.-C.), GHATA (J.), LUBETZKI (J.). — Les mucopolysaccharides acides de l'urine (fraction d'Astrup) au cours du diabète et de ses complications : dosage, fractionnement et signification. *Path. et Biol.*, 1962, 10, 217.
3. BADIN (J.), SCHUBERT (M.) et VOURAS (M.). — Plasma polysaccharide fraction containing uronic acid in normal subjects and in patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1317.
4. BARTMAN (J.), MANDELBAUM (I.-M.), GRÉGOIRE (P.-E.). — Les mucopolysaccharides du serum et de l'urine dans un cas de maladie de Morquio. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1963, 8, 250.
5. BAUD (C.-A.) et DUPONT (D.-H.). — Action des hommes sur le tissu osseux. *Revue Franç. et Clin. Biol.*, 1964, 9, 224.
6. BAZIN (S.) et DELAUNAY (A.). — Le métabolisme des mucopolysaccharides. *Biol. Méd.*, 1959, p. 351.
7. BOAS (N.-F.). — Low molecular weight hexosamine containing compounds in urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 92, 122.
8. BOLLET (A.-J.), SERAYDARIAN (M.-W.), SIMPSON (W.-F.). — Acid mucopolysaccharides in normal serum. *J. Clin. Invest.*, 1957, 36, 1328.
9. BRYANT (J.-H.), LEDER (I.-G.) et STETTEN (D.-W.). — The release of chondroitin sulfate from rabbit cartilage following the intravenous injection of crude papain. *Arch. Bioch.*, 1958, 76, 122.
10. CASTELLANI (A.-A.), DE BERNARD (B.), BONFERRONI (B.) et ZAMBOTTI (V.). — Métabolisme du chondroïtine-sulfate dans le cartilage. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957, B9, supplément 3, 175.
11. GRADDOCK (I.-G.) et KERBY (G.-P.). — Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by diabetic patients. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, 46, 193.
12. DALLEMAGNE (M.-J.). — La biochimie de l'ossification. *J. Physiol.*, 1951, 43, 425.
13. DEUTSCH (H.-F.) and MORTON (J.-I.). — Some properties of a hyaluronic acid from human serum. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 242.
14. DEUTSCH (H.-F.). — Some properties of a human serum hyaluronic acid. *J. Biol. Chem.*, 1957, 224, 767.

15. DI FERRANTE (N.) et RICH (C.). — The mucopolysaccharide of normal human urine. *Clin. Chim. Acta.*, 1956, 1, 519.
16. DI FERRANTE (N.) et RICH (C.). — The determination of acid aminopolysaccharide in urine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 48, 491.
17. DI FERRANTE (N.), ROBBINS (W.-C.), RICH (C.). — Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by patients with lupus erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, 50, 897.
18. DI FERRANTE (N.). — Urinary excretion of acid mucopolysaccharides by patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1957, 36, 1516.
19. DI FERRANTE (N.). — The mucopolysaccharides of normal human urine. *J. Lab. Clin. Med.*, 1963, 61, 633.
20. DORFMAN (A.) et LORINCZ (A.-E.). — Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hürler syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1957, 43, 443.
21. DORFMAN (A.), MARKOVITZ et CIFONELLI (J.-A.). — Metabolisme of haluronic acid and chondroitin sulfuric acid. *Fed. Proc.*, 1958, 17, 1093.
22. DZIEWIATKOWSKI (D.-D.). Radiautographic visualisation of sulfur 35 disposition in the articular cartilage and bone of suckling rats following injection of labeled sodium sulfate. *J. Exp. Med.*, 1951, 93, 451.
23. DZIEWIATKOWSKI (D.-D.) (Cité par BAZIN et DELAUNAY). — Synthesis of sulfomucopolysaccharides in thyroïdectomized rats. *J. Exp. Med.*, 1957, 105, 69.
24. DZIEWIATKOWSKI (D.-D.) et DI FERRANTE (N.). — Association of sulfate S³⁵ with serum proteins in the rat. *J. Biol. Chem.*, 1957, 227, 347.
25. EASTOE (J.-E.) and EASTOE (B.). — The organic constituents of mammalian compact bone. *Bioch. J.*, 1954, 57, 453.
26. ENGEL (M.-B.). — Mobilization of mucoprotein by parathyroid extract. *Arch. Path.*, 1952, 53, 339.
27. FANCONI (G.). — Physiologie und pathologie des calcium und phosphastoffwechsels. *Helv. Paed. Acta.*, 1961, 16, 293.
28. FLORKIN (M.) et STOTZ (E.-H.). — Comparative biochemistry, Vol. 5 : Carbo hydrates. Elsevier édit. Amsterdam, 1963.
29. GHATA (J.-F.), MORARD (J.-C.), LOBETZKI (J.), AZERAD (E.). — Variations nycthémerales de l'excrétion urinaire des MPA. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, 154, 1787.
30. GLEGG (R.-E.), EIDINGER (D.). — A method for fractionating the carbohydrate components of bone. *Arch. Bioch.*, 1955, 55, 19.
31. GODARD (H.). — L'os de croissance épiphysaire et les mucopolysaccharides. *Arch. Anat. Micr.*, 1951, 40, 223.
32. GODARD (H.). — L'ostéogénèse de croissance épiphysaire et les mucopolysaccharides de l'os. *Presse Méd.*, 1952, 60, 414.

33. GODARD (H.). — La croissance osseuse et les mucopolysaccharides. *Presse Méd.*, 1952, 60, 1799.
34. HARRISON (H.-E.). — Physiology of vitamin D. *Helv. Paed. Acta.*, 1959, 14, 434.
35. JEANLOZ (R.-W.). — Recherches récentes sur la chimie des polyosides complexes contenant des sucres aminés. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1960, 42, 303.
36. JEANLOZ (R.-W.). — Structure chimique des polyosides du tissu conjonctif (mucopolysaccharides). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1960, 42, 1829.
37. KASAVINA (B.-S. ZENKEWICH (G.-D.). — Mucopolysaccharides of the bone tissue under normal and pathological conditions. *Clin. Chim. Acta.*, 1961, 6, 874.
38. KENT (P.-W.), YOWSEY (J.), STEDDON (L.-M.), OLIVER (R.) et VAUGHAN (J.). — The deposition of S^{35} in cortical bone. *Bioch. J.*, 1956, 62, 470.
39. KERBY (G.-P.). — The excretion of glycuronic acid of acid mucopolysaccharides in norma human urine. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1168.
40. KERBY (G.-P.). — The occurence of acid mucopolysaccharides in human leukocytes and urine. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 1738.
41. LAMBERT (P.-C.), GRÉGOIRE (F.), MALMENDIER (C.). — Cités par AZERAD et Coll.). — La perméabilité glomérulaire aux substances protidiques. *Rev. Franç. et Clin. Biol.*, 1957, 2, 15.
42. LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.) et CLÉMENT (D.). — Notions récentes sur la structure du tissu osseux et sur les mécanismes de l'ossification. *Path. Biol.*, 1958, 4, 295.
43. LICHTWITZ (A.) et PARLIER (R.). — Calcium et maladies métaboliques de l'os. t I, (os et métabolisme du calcium à l'état normal). Expansion scientifique Française édit.
- 43 bis LOEWI (G.). — Changes with ground substance of ageing cartilage. *J. Path. Bact.*, 1963, 65, 381.
44. MAROTEAUX (P.) et LAMY (P.). — *Rev. Franç. et Chim. Biol.*, 1961, 6, 481.
45. MAROTEAUX (P.). — *Méd. Infant.*, 1962, 5, 327.
46. MEYER (K), GRUMBACH (M.-M.), LINKER (A.), HOFFMAN (P.). — Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoyism (Hurler's syndrome). *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1958, 97, 275.
47. MEYER (K.). — Acid mucopolysaccharides in some pathological syndromes. *Exp. Ann. Bioch. Med*, 1963, 24, 17.
48. MORARD (J.-C.), LAGRUE (G.), MEYER (P.) et BARIETY (J.). — Etude morphologique des mucopolysaccharides du néphron. *Path. et Biol.*, 1963, 11, 55.

49. POLONOVSKI (Cl.) et FRANÇOIS (R.). — Les hypoparathyroïdies du nouveau-né et de l'enfant. XVII^e congré de l'Association des Pédiatres de langue Française, 1959, 1, 64.
 50. RYCKEWAERT (A.). — Anatomie et physiologie du tissu osseux adulte. *Rev. Prat.*, 1959, 9, 1043.
 51. SCHILLER (S.) et DEWEY (K.-F.). — Isolation of chondroitin sulfuric acid from normal human plasma. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 348.
 52. SMITH (L.-H.), ANDERSON (B.) et ODELL (T.-T.). — Binding of S^{35} labeled sulfate in serum of rats as studied by filter paper electrophoresis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 90, 360.
 53. STARY (Z.), YUVANIDIG (M.). — Ueber den. Hexuronsäuregehalt der serum proteine. *Biochem. Zeits*, 1953, 324, 206.
 54. THOMAS (L.). (Cité par BAZIN et DELAUNAY). — Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papaïn and prevention of recovery by cortisone. *J. Exp. Med.*, 1956, 104, 245.
 55. ZAMBOTTI (V.). — Metabolismo dei mucopolisaccaridi. Rapports VI^e journées Bioch. Lat. Genève, 1961, p. 107.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

DEFINITION ET METABOLISME DES MPA

Régulateurs de Synthèse des Mucopolysaccharides
Les Mucopolysaccharides de l'os et du cartilage
Importance des Mucopolysaccharides dans l'édification
de la substance osseuse.

LES MPA URINAIRES

TRAVAUX PERSONNELS

- 1 — MPA urinaires du nourrisson normal
excrétion moyenne
variations en fonction de l'âge et du sexe
- 2 — MPA urinaires et Rachitisme non traité
- 3 — Les MPA urinaires dans le rachitisme traité
- 4 — MPA urinaires et métabolisme phospho-calcique
- 5 — Commentaires

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

OMNI - PRESSE LYON

DECEMBRE 1964

